

AP20R030FCMPTO 18 APR 2006

Geschmacksstoffhaltige Arzneimittelformulierungen mit verbesserten pharmazeutischen Eigenschaften

Die Erfindung betrifft geschmacksstoffhaltige Arzneimittelformulierungen mit verbesserten pharmazeutischen Eigenschaften sowie Verfahren zu deren Herstellung.

- 5 Die Verwendung von Aromastoffen in Arzneimittelformulierungen gewinnt auf dem veterinärmedizinischen Sektor immer mehr an Bedeutung. Die Aromastoffe sollen die Applikation fester Arzneiformen an Tieren, beispielsweise Hunde oder Katzen erleichtern. Im Markt befindliche Aromastoffe, wie z.B. Trigarol Bayopal P® (Haarmann und Reimer GmbH, Holzminden, D) oder Artificial Beef Flavor (Pharma Chemie, Syracuse, Nebraska, USA) haben einen negativen Einfluss
- 10 auf die pharmazeutischen Eigenschaften von Tabletten. So wird z.B. die Tablettenhärte (Bestimmung der Tablettenhärte z.B. beschrieben in Bauer, Kurt H.; Frömming, Karl-Heinz; Führer, Claus: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6., durchges. u. korr. Aufl. 1999) herabgesetzt oder die Stabilität der Tabletten wird durch verschlechterte Freisetzung oder Tablettenhärte negativ beeinflusst. Durch diese Änderungen ergeben sich Nachteile für die Qualität der pharmazeutischen Produkte.
- 15

- Botzolakis, Harris und Nesbitt beschreiben in Pharm. Res. (5, No. 10, Suppl. S253, 1988) und in EP-A-0345787 bzw. US 04910023 Formulierungen mit schlecht schmeckenden Wirkstoffen und Verfahren zu ihrer Herstellung. Dabei werden schlecht schmeckende, hygroskopische Wirkstoffe in Wasser aufgeschlämmt und in Kombination mit hochdispersem Siliciumdioxid getrocknet. Dabei werden gut schmeckende, weniger hygroskopische Tabletten erhalten.
- 20

Die Anforderungen an eine feste Arzneimittelformulierung, geeignet für die Applikation bei Tieren, sind vielfältig:

- gute Akzeptanz durch die Tiere, im besten Fall freiwillige Aufnahme
- gute Lagerstabilität, insbesondere geringe Tendenz zur Wasseraufnahme

25

- gute mechanische Eigenschaften, insbesondere Tablettenhärte
- gute Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften

Die erhöhte Akzeptanz lässt sich durch Zusatz von Aroma- bzw. Geschmacksstoffen erreichen. Dabei bestand bislang das Problem, dass diese Aromastoffe die pharmazeutischen Eigenschaften der entsprechenden festen Formulierungen verschlechtern.

- 30 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass durch Zusatz von vergleichsweise hohen Mengen an hochdispersem Siliciumdioxid die nachteiligen Einflüsse der Geschmacks- bzw. Aromastoffe verringert oder völlig ausgeglichen werden können und man feste Arzneimittelformulierungen

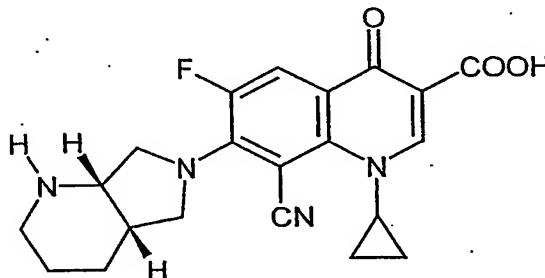
gen erhält, die in allen oben genannten Kriterien gute oder sehr gute Eigenschaften aufweisen. Dabei ist bemerkenswert, dass das hochdisperse Siliciumdioxid die Wirkung der Geschmacks- bzw. Aromastoffe kaum beeinflusst, obwohl es im Stand der Technik zur Geschmacksmaskierung vorgeschlagen wird.

- 5 Die Erfindung betrifft daher feste Arzneimittelformulierungen, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, einen Geschmacksstoff und mindestens 1,5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen enthalten üblicherweise den pharmazeutischen Wirkstoff in einer Menge von 0,001 – 90 Gew.-%.

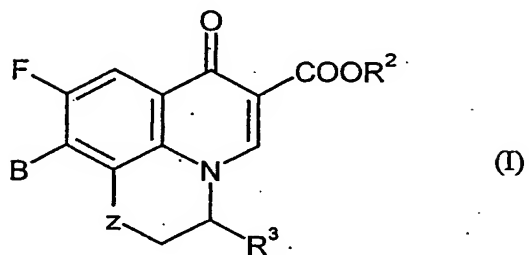
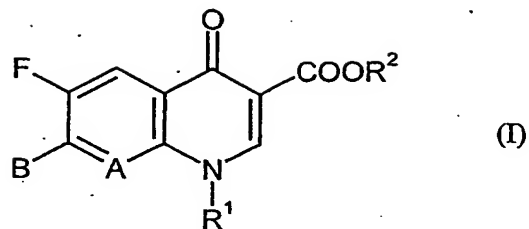
- 10 Es kommen generell alle in der Veterinärmedizin üblichen pharmazeutischen Wirkstoffe in Frage. Als Beispiele seien genannt: Chinolon-Antibiotika sowie Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen, insbesondere MMP-Inhibitoren.

Chinolon-Antibiotika sind unter anderem in folgenden Dokumenten beschrieben: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382
15 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele für Chinolon-Antibiotika seien genannt: Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Ibafoxacin, Sarafloxacin, Difloxacin, Bifloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin, Benofloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Tosufloxacin, Temafloxacin, Pipemidsäure, Norfloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin, Fleroxacin. Weiterhin seien als geeignete Chinolonantibiotika die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere Prado-
20 floxacin (8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure) der Formel



Bevorzugte Chinolon-Antibiotika werden allgemein durch die Formeln (I) und (II) dargestellt

3

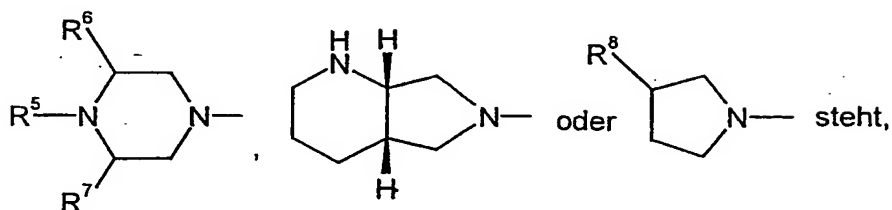


in denen

A für Stickstoff oder =C-R⁴ steht,

5 R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Nitro oder Methyl steht,

B für



und

10 R⁵ für Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, steht,

R⁶ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

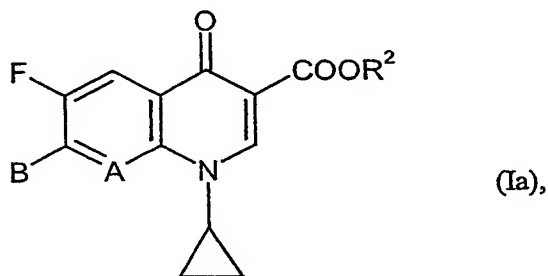
R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R⁸ für Amino, Alkyl- oder Dialkylamino mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, Aminomethyl, Alkyl- oder Dialkylaminomethyl mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe steht,

- R^1 für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Vinyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl oder Methylamino steht,
- R^2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl sowie Ethoxycarbonylmethyl steht,
- 5 R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,
- Z für Sauerstoff, durch Methyl oder Phenyl substituierten Stickstoff sowie $-CH_2-$ steht,

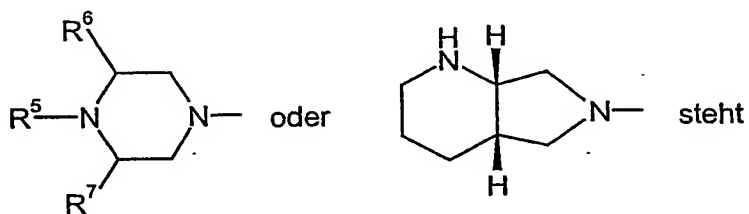
und ihre pharmazeutisch verwertbaren Salze.

Bevorzugt sind als Wirkstoffe Chinoloncarbonsäuren und ihre Derivate der Formel (Ia)



10 in welcher

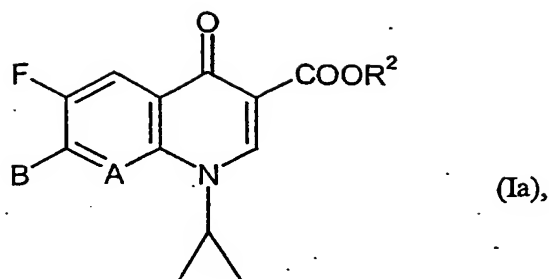
B für



und

15 A, R^2 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben.

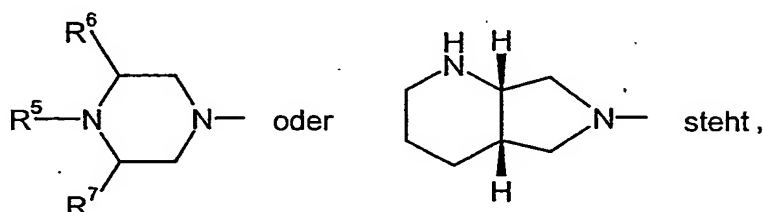
Besonders bevorzugt sind als Wirkstoffe Chinoloncarbonsäure und ihre Derivate der Formel (Ia)



in welcher

R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sowie Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl sowie Ethoxycarbonylmethyl steht,

5 B für



R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht und

10 A die oben angegebene Bedeutung hat.

Insbesondere seien als Wirkstoffe die folgenden Chinoloncarbonsäuren und ihre Derivate genannt:

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure (Ciprofloxacin), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-Methyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure, 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure

15 (Enrofloxacin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure, 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure, 9-Fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-de]1,4-benzoxazin-6-carbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze sowie die Methyl- und Ethylester dieser Verbindungen.

20

Ganz besonders bevorzugt werden Enrofloxacin und Pradofloxacin sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Salze eingesetzt.

- Als pharmazeutisch verwendbare Salze seien physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Salze mit Basen genannt. Die Salze sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren
5 herstellen.

Als Säuren seien beispielsweise genannt: Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, organische Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Embonsäure.

Bevorzugt seien genannt Salzsäure, Essigsäure, Milchsäure, Embonsäure.

- 10 Salze und Basen sind beispielsweise die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren. Als geeignete Basen seien beispielhaft genannt anorganische Basen wie NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, Ammoniak, organische Basen wie Amine wie Mono-, Di-, Trialkylamine, substituierte Amine wie Ethanolamin, cyclische Amine wie Morpholin, Piperazin, basische Aminosäuren wie Arginin, Lysin, Cholin, N-Methylglucamin.

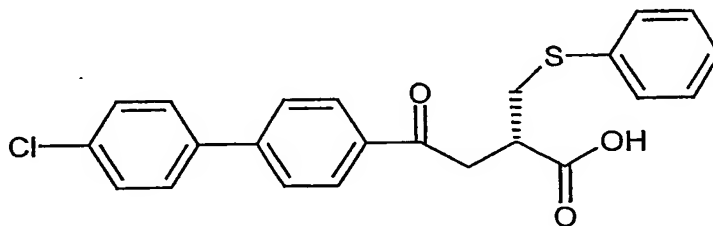
- 15 Bevorzugt sind die folgenden Basen: NaOH, KOH, Ethanolamin, Lysin, N-Methylglucamin.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Basen: NaOH, KOH.

Pharmazeutisch annehmbare Solvate, insbesondere Hydrate der Wirkstoffe oder der Salze, etc. können ebenfalls eingesetzt werden.

Die Wirkstoffe sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen.

- 20 Geeignete MMP-Inhibitoren sind in WO 96/15 096 ausführlich beschrieben, auf dieses Dokument wird ausdrücklich Bezug genommen. Unter den dort offenbarten Verbindungen sind solche mit Biphenyl-Grundstrukturen bevorzugt; als besonders bevorzugtes Beispiel sei die Verbindung Tanomastat genannt:



- 25 Pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate etc. können ebenfalls eingesetzt werden.

Bei den erfindungsgemäß eingesetzten Geschmacks- bzw. Aromastoffen handelt es sich um Mischungen aus Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten, die speziell aufgearbeitet werden. Insbesondere seien genannt Trigarol Bayopal P[®], der Firma Haarmann & Reimer sowie Artificial Beef Flavor[®] der Firma Pharma Chemie (Syracuse, Nebraska, USA). In den erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen werden die Geschmacks- bzw. Aromastoffe in einer Menge von 1 - 40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung, vorzugsweise 2,5 - 30 Gew.-%, insbesondere 4 - 20 Gew.-% eingesetzt.

Hochdisperses Siliciumdioxid ist z.B. in der Europäischen Pharmacopoe (Ph.Eur., SILICA, COLLOIDAL ANHYDROUS) oder dem Amerikanischen Arzneibuch (USP, Colloidal Silicon dioxide) beschrieben. Handelsprodukte sind z.B. Aerosil (Degussa), Dissolvurol oder Entero-Teknosol.

Die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen enthalten mindestens 1,5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung, bevorzugt enthalten sie mindestens 2,5 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 4 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung. Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen nicht mehr als 15 Gew.-%, bevorzugt nicht mehr als 10 Gew.-% an hochdisperses Siliciumdioxid. Im Rahmen der vorstehend angegebenen Grenzen hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, das hochdisperse Siliciumdioxid im Gewichtsverhältnis 1:4 bis 1:1 hochdisperses Siliciumdioxid zu Aromastoff zu verarbeiten.

Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen gefunden, bei dem man den Geschmacksstoff mit dem hochdispersen Siliciumdioxid sowie einem oder mehreren Hilfsstoffen und pharmazeutisch üblichen Wirkstoffen granuliert. Für das erfindungsgemäße Herstellverfahren kommen folgende Varianten in Frage.

- 25 - Zusatz des Geschmacksstoffes und des hochdispersen Siliciumdioxids zur Nachmischung (d.h. zu einem Granulat bestehend aus den anderen Inhaltsstoffen), Mischen der festen Komponenten, gegebenenfalls nach Siebung beispielsweise durch ein Sieb von 0,5 - 2 mm Maschenweite, in einem geeigneten Behältnis für 2 - 30 Minuten.
- wässrige Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid unter Verwendung von Bindemittellösungen bestehend aus Wasser oder Wasser mit beispielsweise Stärken (Maisstärke, Reisstärke, Weizenstärke, Kartoffelstärke), modifizierte Stärken (vorverkleisterte Stärke, Hydroxyethylstärke), Gelatine, Tragant, Cellulosederivaten (Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Car-
- 30

boxymethylcellulose) oder Polyvinylpyrrolidon, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung (d.h. zu einem Granulat bestehend aus den anderen Inhaltsstoffen) oder zur weiteren Granulation

- 5 - alkoholische (z.B. ethanolische) Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid unter Verwendung eines weiteren Bindemittels, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- 10 - Zusatz des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid zur Granulation des Wirkstoffes eventuell unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie z.B. Füllmittel, Zerfallhilfsmittel oder Bindemittel.

Die Granulation kann mittels Schnellmischer als Nassgranulation (abbauende Granulation) mit anschließender Trocknung beispielsweise im Wirbelschicht- oder Hordentrockner bei Zulufttemperaturen von 40 – 120°C erfolgen oder als aufbauende Granulation z.B. in einem Wirbelschichtgranulator.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen eignen zum Einsatz in der Veterinärmedizin, z.B. in der Tierhaltung und in der Tierzucht. Sie können Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren verabreicht werden.

- 20 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere, wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Dammwild, Rentiere, Pelztiere, wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel, wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, sowie Vogelarten für Heim- und Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

Zu den Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen sind vorzugsweise Tabletten. Es kommt jedoch auch andere feste Zubereitungen in Frage, wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Boli, Kapseln, Aerosole und Inhalate.

Die erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierungen können weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Trägerstoffe, sowie die weiter unten aufgeführten Hilfsstoffe.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Milchzucker, Mannit, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Antioxidantien, wie z.B. Ascorbinsäure, Tocopherol, Farbstoffe, die zur Anwendung am Tier zugelassen sind und gelöst oder suspendiert eingesetzt werden können.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke und Stärkederivate, Croscarmellose-Natrium oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärken (Maisstärke, Reisstärke, Weizenstärke, Kartoffelstärke), modifizierte Stärken (vorverkleisterte Stärke, Hydroxyethylstärke), Gelatine, Tragant, Cellulosederivaten (Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose) oder Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Abbildungen:

Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeit [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für die Beispiele 1 bis 4 im Vergleich zu dem Standard.

Abbildung 2 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für die Beispiele 2, 5 und 6 sowie den Standard.

Abbildung 3 zeigt die Biegefestigkeit [N] für die Beispiele 7 bis 11.

Abbildung 4 zeigt die Wasseraufnahme [%] für die Beispiele 20 bis 23 während eines Zeitraums von 7 Tagen

Abbildung 5 zeigt die Abnahme der Tablettenhärte [%] für die Beispiele 20 bis 23.

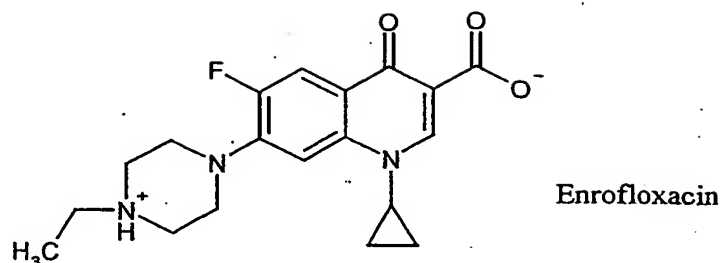
Abbildung 6 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für die Beispiele 20 sowie 27 bis 30.

Abbildung 7 zeigt die Abhängigkeit der Zerfallszeit [min] von der Bruchfestigkeit [N] für die Beispiele 20 sowie 27 bis 30; die obere Grenze für eine akzeptable Zerfallszeit ist eingetragen. Die vom Europäischen Arzneibuch geforderte Obergrenze von 15 Minuten sollte weit unterschritten werden, um zu garantieren, dass stets alle Tabletten die geforderten Grenzen einhalten. Aus diesem Grund wird eine Zerfallszeit von weniger als 10 Minuten als akzeptabel beurteilt.

Abbildung 8 zeigt die Freisetzungskinetik von Tabletten der Beispiele 28 und 30 nach 8 Wochen Lagerung unter feuchten Bedingungen. Der prozentuale Anteil an freigesetztem Wirkstoff ist gegen die Zeit aufgetragen.

Abbildung 9 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für auf verschiedene Weise hergestellte Tabletten der Zusammensetzung aus Beispiel 28.

Abbildung 10 zeigt die Abhängigkeit der Bruchfestigkeiten [N] von der angewendeten Preßkraft [kN] für auf verschiedene Weise hergestellte Tabletten der Zusammensetzung aus Beispiel 30.

BeispieleI. Enrofloxacin-TablettenTabelle 1

5. Untersuchte Formulierungen:

Tablettenzusammensetzung [mg/Tablette]

		Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4
Inhaltsstoff	Standard	5% Bayopal	10% Bayopal	15% Bayopal	10% Artificial Beef Flavor
Enrofloxacin	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Lactose	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
Maisstärke	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0
PVP 25	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Mikrokristalline Cellulose	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Bayopal		6,0	12,0	18,0	
Artificial Beef Flavor					12,0
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Magnesiumstearat	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8

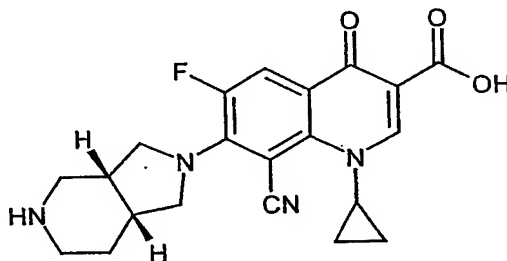
Durch den Zusatz des Aromastoffes wird die Tablettenhärte mit steigendem Anteil des Geschmacksstoffes herabgesetzt, wie die Abbildung 1 zeigt.

- 10 Durch Zusatz von hohen Mengen hochdisperses Siliciumdioxid (z.B. Aerosil 200®) sowie durch Zusatz weiterer Hilfsstoffe kann die Tablettenhärte verbessert werden (Abbildung 2).

Tabelle 2

Inhaltsstoff	Standard	Beispiel 2 10% Bayopal	Beispiel 5 10% Bayopal + 10% Aerosil	Beispiel 6 Zusätzliches MCC
Enrofloxacin	50,0	50,0	50,0	50,0
Lactose	31,0	31,0	31,0	31,0
Maisstärke	27,0	27,0	27,0	27,0
PVP 25	3,0	3,0	3,0	3,0
Mikrokristalline Cellulose	8,0	8,0	8,0	28,0
Bayopal®		12,0	12,0	17,5
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,2	0,2	12,2	10,0
Croscarmellose Natrium				7,0
Magnesiumstearat	0,8	0,8	0,8	0,8

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

II. Pradofloxacin-Tabletten

- 5 Für Pradofloxacin (Strukturformel) wurden verschiedene Formulierungsansätze gewählt und der Einfluss eines zugesetzten Aromastoffes auf die Tabletteneigenschaften geprüft.

Tabelle 3

Mannit-basierte Formulierungen:

	Beispiel 7	Beispiel 8	Beispiel 9	Beispiel 10	Beispiel 11
Pradofloxacin	100	100	100	100	100
Mikrokristalline Cellulose	20	20	20	20	20
Mannit	157,5	157,5	157,5	157,5	157,5
PVP 25	15	15	15	15	15
Artificial Beef Flavor					15
Bayopal®		15	15	15	
Croscarmellose Natrium	6	6	6	6	6
Hochdisperses Siliciumdioxid			15	3,75	15
Magnesiumstearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Verhältnis Biegefestigkeit/Presskraft	$2,13 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	$3,03 \times 10^{-3}$	$2,36 \times 10^{-3}$	$2,30 \times 10^{-3}$

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

- 10 Tablettenformat: oblong 14 x 6 r 5 [mm]

- Durch Zusatz von Bayopal wird die Tablettenhärte (angegeben als Härteausbeute = Verhältnis Biegefestigkeit/Presskraft) herabgesetzt. Im Vergleich zu der aromastofffreien Formulierung geht die Biegefestigkeit der Oblongtabletten zurück. Durch Zusatz von hochdispersem Siliciumdioxid lässt sich die Tablettenhärte deutlich steigern, was Vorteile sowohl in der Fertigung (Transport, Verpackung) als auch bei der Applikation der Tabletten hat.

- Zusätzliche Vorteile ergeben sich für die Formulierungen mit hochdispersem Siliciumdioxid bei Lagerung unter feuchten Bedingungen. Nach einer Woche Lagerung bei einer Luftfeuchtigkeit >80 % reduziert sich die Biegefestigkeit aller Tabletten mit Aromastoffen. Bei Einsatz hoher Mengen an hochdispersem Siliciumdioxid lässt sich dieser Rückgang, wie die folgende Abbildung 3 zeigt, auf ein für die Praxis akzeptables Maß reduzieren.

Tabelle 4

Auf mikrokristalliner Cellulose basierende Formulierungen:

	Beispiel 12	Beispiel 13	Beispiel 14	Beispiel 15	Beispiel 16
Pradofloxacin	100	100	100	100	100
Mikrokristalline Cellulose	152,8	152,8	152,8	152,8	152,8
PVP 25	30	30	30	30	30
Artificial Beef Flavor					15
Bayopal		15	15	15	
Croscarmellose Natrium	15	15	15	15	15
Hochdispertes Siliciumdioxid	0,9	0,9	15,9	4,65	15,9
Magnesiumstearat	1,35	1,35	1,35	1,35	1,35
Verhältnis Biegefestigkeit/Presskraft	$6,53 \times 10^{-3}$	$4,25 \times 10^{-3}$	$5,29 \times 10^{-3}$	$4,68 \times 10^{-3}$	$6,46 \times 10^{-3}$

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

Tablettenformat: oblong 14 x 6 r 5 [mm]

- Das bereits mehrfach beschriebene Prinzip der Verbesserung der Tablettenhärte gilt auch für Pradofloxacin-Formulierungen, die auf mikrokristalliner Cellulose basieren. Bei diesen Tabletten wirkt sich wie die vorstehende Tabelle zeigt der Zusatz von Aromastoffen besonders nachteilig auf die Tablettenhärte aus, was durch den Zusatz von hochdispersem Siliciumdioxid vermieden werden kann.
- Pradofloxacin-Tabletten mit Lactose und Mikrokristalliner Cellulose:

Die folgende Mischung kann zu Tabletten unterschiedlicher Größe verpresst werden:

Tabelle 5

Pradofloxacin	15,0 %
Mikrokristalline Cellulose	35,0 %
Milchzucker	24,0 %
PVP 25	5,0 %
Artificial Beef Flavor	10,0 %
Croscarmellose Natrium	7,5 %
Hochdisperses Siliciumdioxid	2,5 %
Magnesiumstearat	1,0 %

Tabletten mit folgenden Größen und Dosierungen sind beispielsweise möglich:

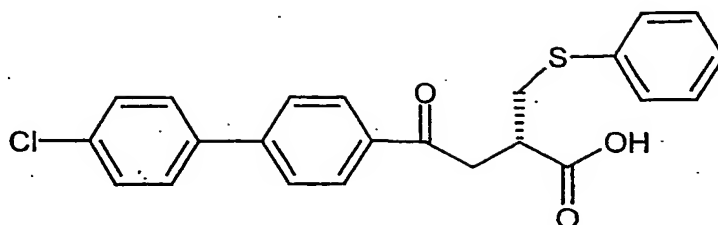
	Dosis	Pradofloxacin	Tablettenformat
5	Beispiel 17:	15 mg	8 x 4 r 4,5 [mm]
	Beispiel 18:	60 mg	14 x 7 r 6 [mm]
	Beispiel 19:	120 mg	18 x 8 r 6 [mm]

Besonders empfindlich gegenüber Feuchtigkeit verhalten sich kleine Tabletten. Lagert man die Tabletten aus Beispiel 17 offen ohne schützende Verpackung bewahren sie eine für ihre Größe
 10 ausreichende Härte, was im folgenden dargestellt ist und die Befunde aus den vorherigen Pradofloxacin-Tabletten-Beispielen bestätigt und ergänzt.

Tabelle 6

Tablettenhärte nach Offenlagerung bei 85% rel. Feuchte nach 15 Tagen:

Presskraft [kN]	Tablettenhärte nach Offenlagerung [N]
9	32
12	34
13,5	36

III. Tanomastat-Tabletten

5 Tanomastat (Strukturformel) wurde in Form verschiedener geschmacksoptimierter Tabletten untersucht.

Tabelle 7

Formulierungen mit Artificial Beef Flavor

	Beispiel 20	Beispiel 21	Beispiel 22	Beispiel 23
Tanomastat	200,0	200,0	200,0	200,0
Lactose	121,20	121,20	121,20	121,20
Mikrokristalline Cellulose	60,8	60,80	60,80	60,80
Na-laurylsulfat	2,0	2,0	2,0	2,0
Artificial Beef Flavor	-	40,0	40,0	20,0
Croscarmellose Natrium	12,0	12,0	12,0	12,0
Hochdisp. Siliciumdioxid	-	-	10,0	20,0
Magnesiumstearat	4,0	4,0	4,0	4,0

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

- 10 Beispiel 20 stellt als Vergleich eine Formulierung ohne Geschmacksstoff dar. Lagert man die geschmackstoffhaltigen Formulierungen unter feuchten Bedingungen, nehmen sie Wasser auf, was in der folgenden Abbildung 4 für die Beispiel-Formulierungen gezeigt ist. Durch die Zugabe von hochdisperssem Siliciumdioxid in hohen Mengen lässt sich dies reduzieren.

- 15 Während der Lagerung verlieren die Tabletten zusätzlich deutlich an Härte, was zu Problemen im Markt führen kann (Kundenreklamationen). Auch dieses Problem lässt sich durch die erfinderische Maßnahme verringern (siehe Abbildung 5).

Die Formulierung entsprechend Beispiel 23 kann zu Tabletten unterschiedlichster Größe verpresst werden, wie beispielsweise im folgenden dargestellt ist:

Tabelle 8

	Beispiel 23	Beispiel 24	Beispiel 25	Beispiel 26
Tanomastat	200,0	50,0	300,0	400,0
Lactose	121,20	30,3	181,8	242,4
Mikrokristalline Cellulose	60,80	15,2	91,2	121,6
Na-laurylsulfat	2,0	0,5	3,0	4,0
Artificial Beef Flavor	20,0	5,0	30,0	40,0
Croscarmellose Natrium	12,0	3,0	18,0	24,0
Hochdisp. Siliciumdioxid	20,0	5,0	30,0	40,0
Magnesiumstearat	4,0	1,0	6,0	8,0
Tablettenformat	16*6 r 5	9*4 r 4,5	17*7 r 6	18*8 r 6

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette; Tablettenformat in mm

Alle diese Formulierungen weisen die oben beschriebenen Vorteile bei feuchter Lagerung auf.

5 **Tabelle 9**

Bayopal-haltige Formulierungen

	Beispiel 20	Beispiel 27	Beispiel 28	Beispiel 29	Beispiel 30
Tanomastat	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Lactose	121,20	121,20	121,20	121,20	121,20
Mikrokristalline Cellulose	60,80	60,80	60,80	60,80	60,80
Na-laurylsulfat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Bayopal	-	40,0	40,0	40,0	40,0
Croscarmellose Natrium	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Hochdisp. Siliciumdioxid	-	-	40,0	20,0	10,0
Magnesiumstearat	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

Mengenangaben der Inhaltsstoffe in mg/Tablette

- 10 Durch den Zusatz von Bayopal verlieren die Formulierungen an Härte. Dies kann wie auch bereits für andere Wirkstoffe bzw. Geschmacksstoffe beschrieben durch den Zusatz von hochdispersem Siliciumdioxid vermieden werden (siehe Abbildung 6).

Neben dem negativen Einfluss auf die Tablettenhärte verschlechtert der Geschmacksstoff auch die Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften. Auch diese negativen Auswirkungen lassen sich durch die beschriebene erfinderische Maßnahme vermindern.

Der Zerfall der Tabletten mit hochdisperssem Siliciumdioxid ist trotz der verbesserten Tablettenhärte schneller als bei Tabletten mit Geschmacksstoff ohne hochdisperses Siliciumdioxid (Abbildung 7).

5 Nach 8 Wochen Lagerung unter feuchten Bedingungen zeigen Tabletten, die analog zur Zusammensetzung der Beispiele 28 und 30 als Tablette mit 50 mg Wirkstoff hergestellt wurden, eine verbesserte Freisetzung, wenn ein hoher Anteil an hochdisperssem Siliciumdioxid eingearbeitet wurde (Abbildung 8).

IV. Akzeptanzversuche bei Hunden

10 Die Formulierungen entsprechend Beispielen 23 und 24 wurden an 40 Hunden getestet. Im Gegensatz zu der in EP 00345787 bzw. US 04910023 beschriebenen Geschmacksmaskierung wurden die getesteten Formulierungen von 92,5% der untersuchten Hunde freiwillig aufgenommen, was belegt, dass der zugesetzte Aromastoff seine Funktionalität überraschenderweise nicht verloren hat.

V. Einfluss des Herstellverfahrens

Für alle beschriebenen Formulierungen können verschiedene Herstellverfahren gewählt werden:

- 15 - Zusatz des Geschmacksstoffes und des hochdispersen Siliciumdioxids zur Nachmischung
- wässrige Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- alkoholische (z.B. ethanolische) Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- 20 - Granulation des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid unter Verwendung eines weiteren Bindemittels, Zusatz dieses Granulates zur Nachmischung oder zur weiteren Granulation
- Zusatz des Geschmacksstoffes mit dem hochdispersen Siliciumdioxid zur Granulation des Wirkstoffes eventuell unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie z.B. Füllmittel, Zerfallhilfsmittel oder Bindemittel
- 25

Diese Herstellungsverfahren führen zu Tabletten mit identischen Eigenschaften. In Abbildung 9 ist dies für die Härte von Tabletten entsprechend der Zusammensetzung aus Beispiel 28, die nach unterschiedlichen Granulationsverfahren hergestellt wurden, dargestellt.

Wählt man für Tabletten gemäß Beispiel 30 unterschiedliche Herstellungsverfahren, werden ebenfalls Tabletten mit praktisch gleichen Presskraft/Härte-Profilen erhalten (Abbildung 10).

Diese Daten belegen, dass das Prinzip des Einarbeitens von hohen Mengen an hochdispersem Sili-
ciumdioxid in geschmacksstoffhaltige Formulierungen zu einer Verbesserung der pharmazeu-
5 tischen Eigenschaften von Tabletten führt, unabhängig vom gewählten Granulier- bzw. Tablettier-
verfahren.

Patentansprüche

1. Feste Arzneimittelformulierung, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, einen Aromastoff und/oder Geschmacksstoff und mindestens 1,5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung.
- 5 2. Feste Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend als pharmazeutische Wirkstoffe Enrofloxacin, ein Enrofloxacinsalz oder ein Hydrat des Enrofloxacins oder seines Salzes.
3. Feste Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff Pradofloxacin, ein Pradofloxacinsalz oder ein Hydrat des Pradofloxacins oder
10 seines Salzes.
4. Verfahren zur Herstellung der festen Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1 bei dem man den Geschmacksstoff mit dem hochdispersen Siliciumdioxid sowie einem oder mehreren Wirkstoffen und pharmazeutisch üblichen Zusatz- und/oder Hilfsstoffen granu-
liert.

This Page Blank (uspto)

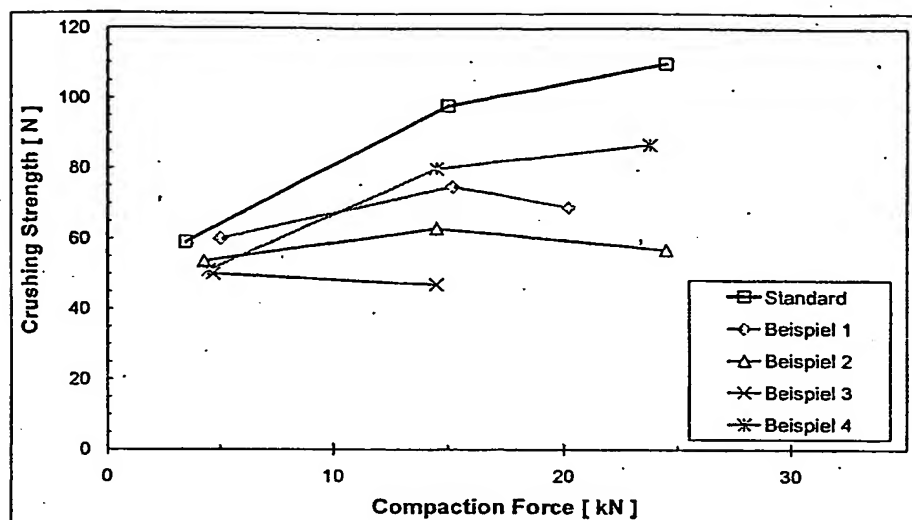


Abbildung 1

This Page Blank (uspto)

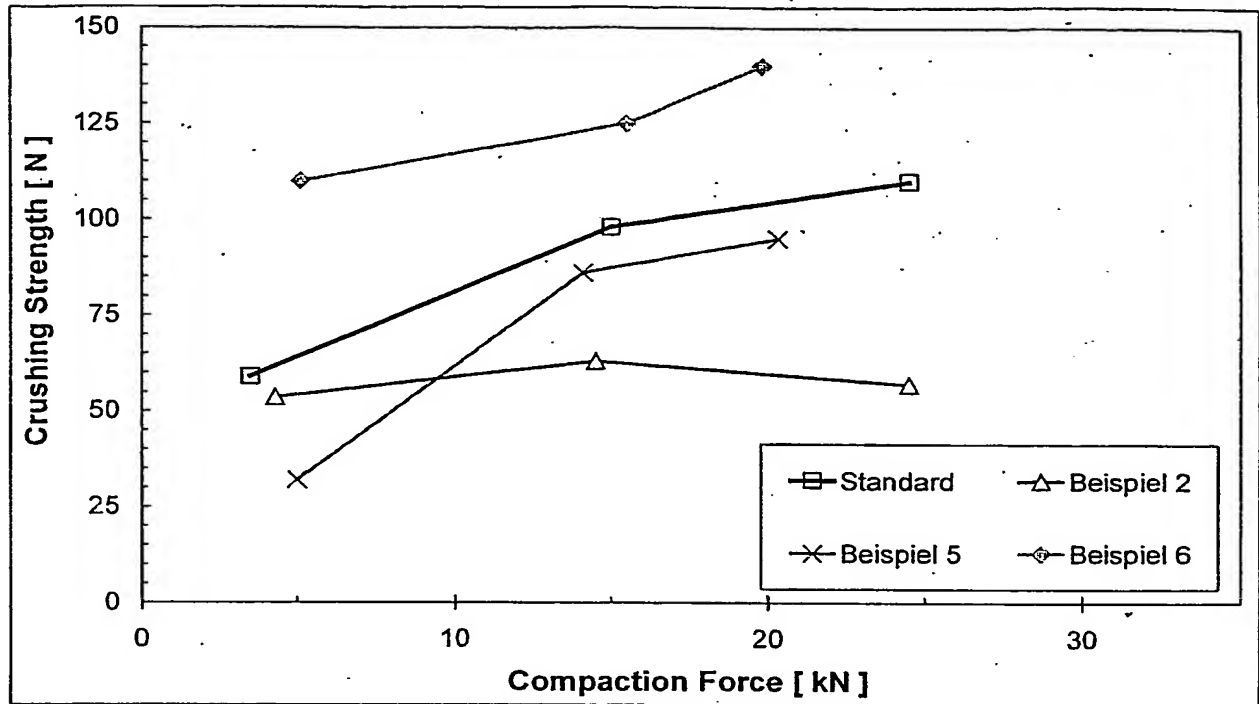


Abbildung 2

This Page Blank (uspto)

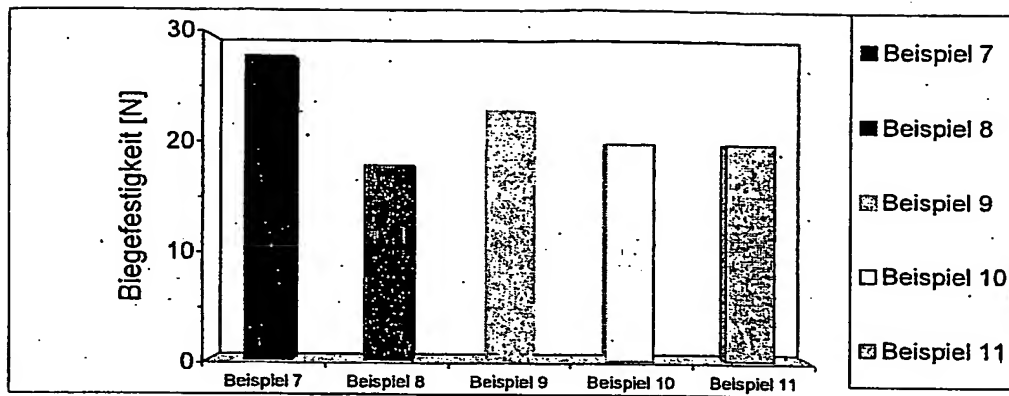


Abbildung 3

This Page Blank (uspto)

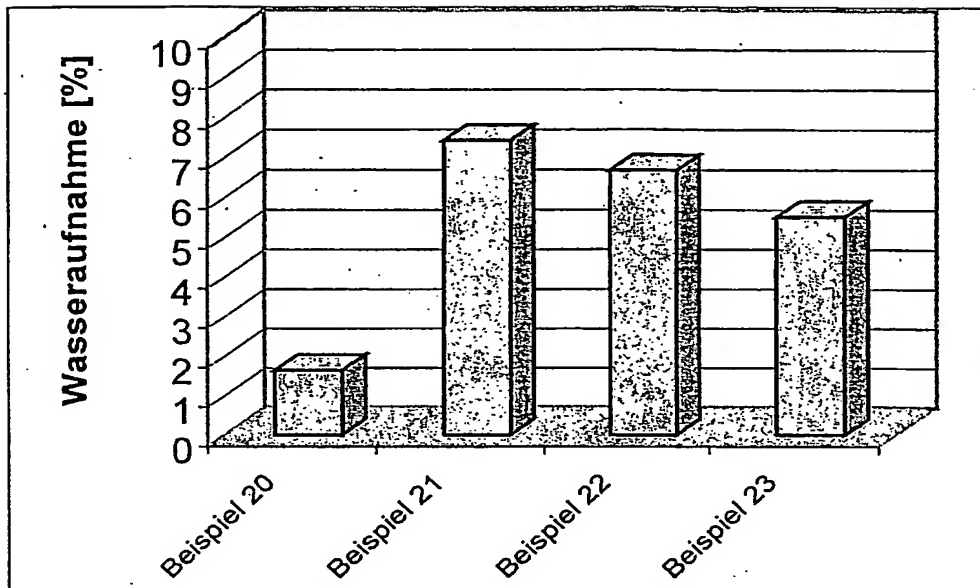


Abbildung 4

This Page Blank (uspto)

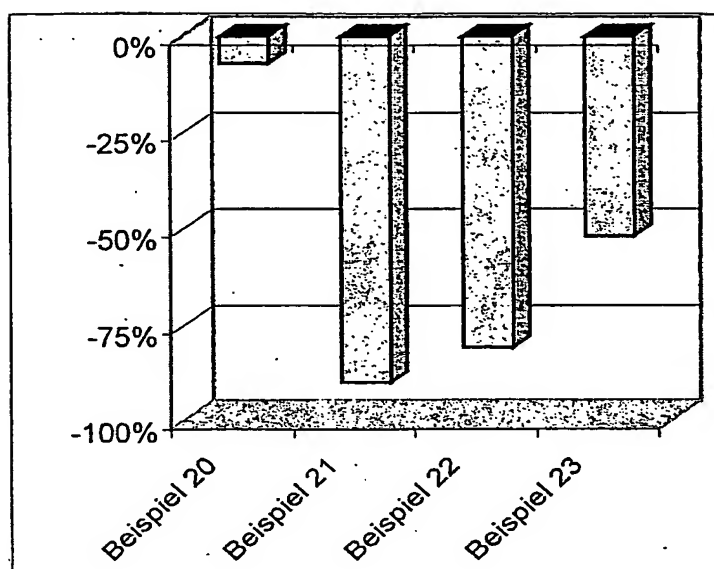


Abbildung 5

This Page Blank (uspto)

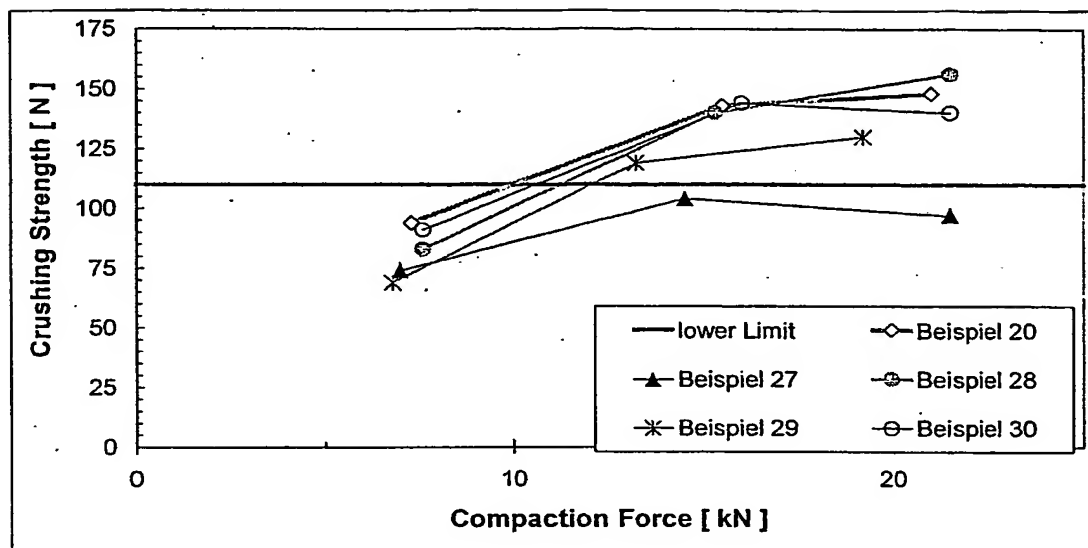


Abbildung 6

This Page Blank (uspto)

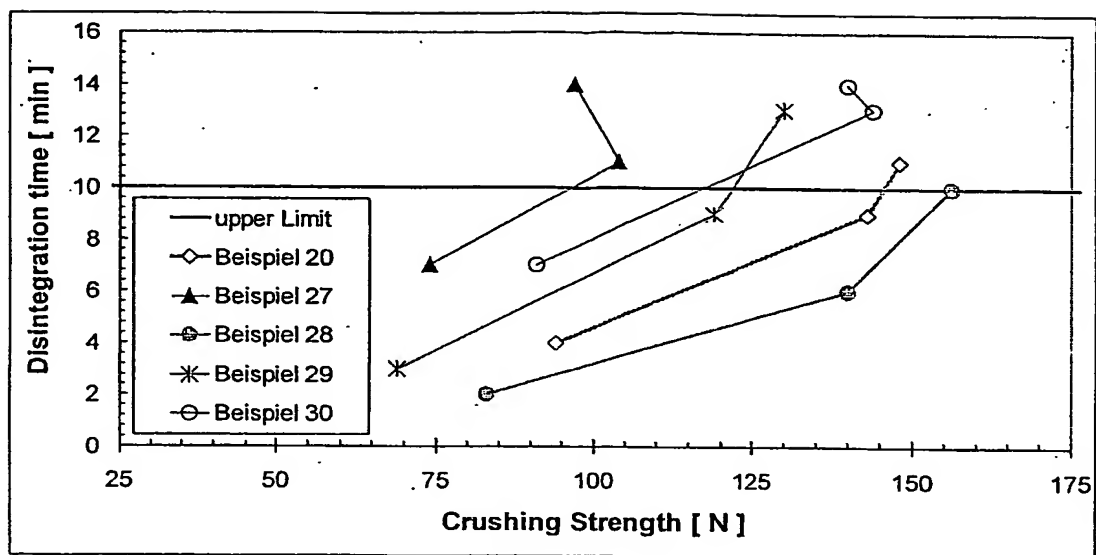


Abbildung 7

This Page Blank (uspto)

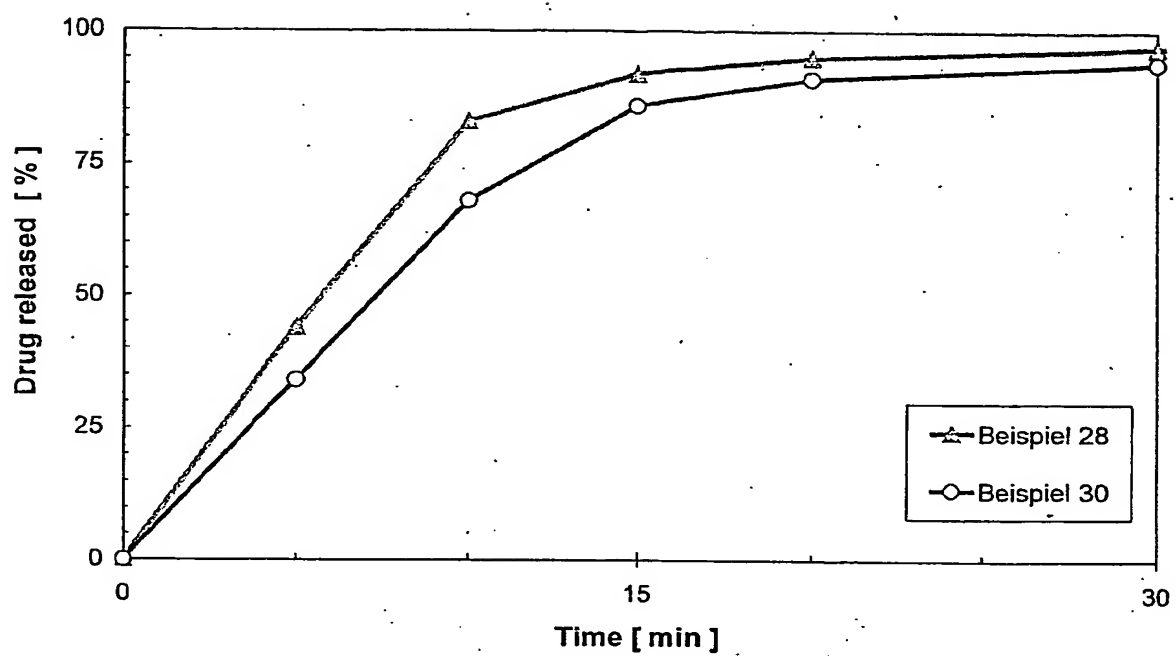


Abbildung 8

THIS PAGE BLANK (uspto)

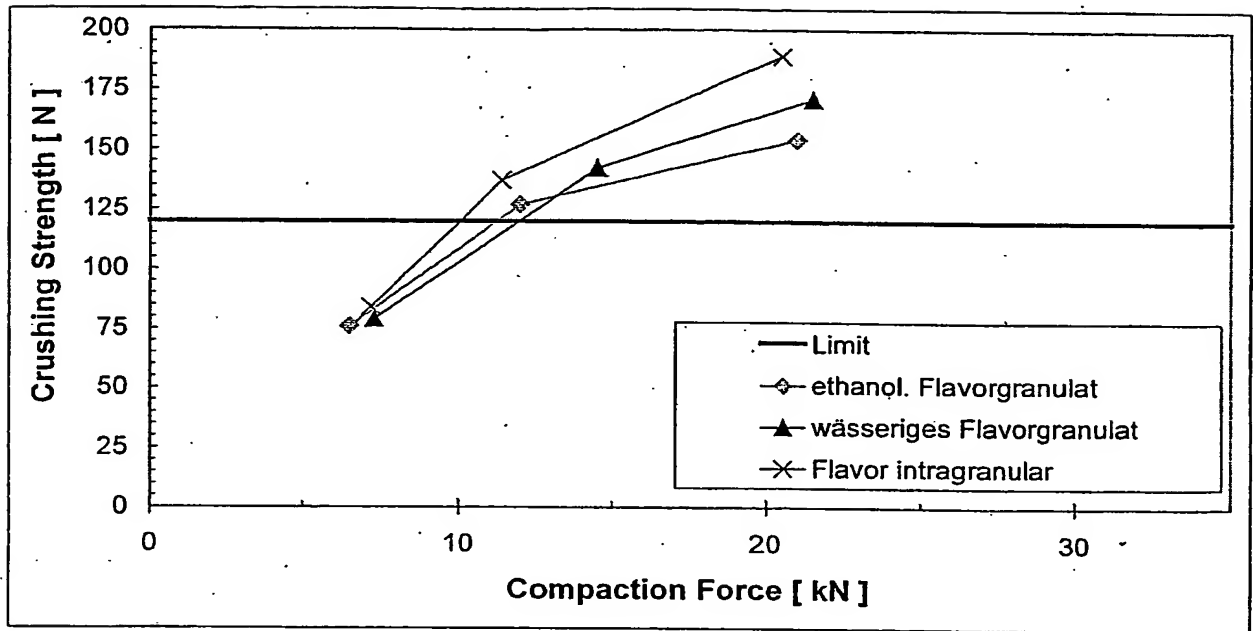


Abbildung 9

This Page Blank (uspto)

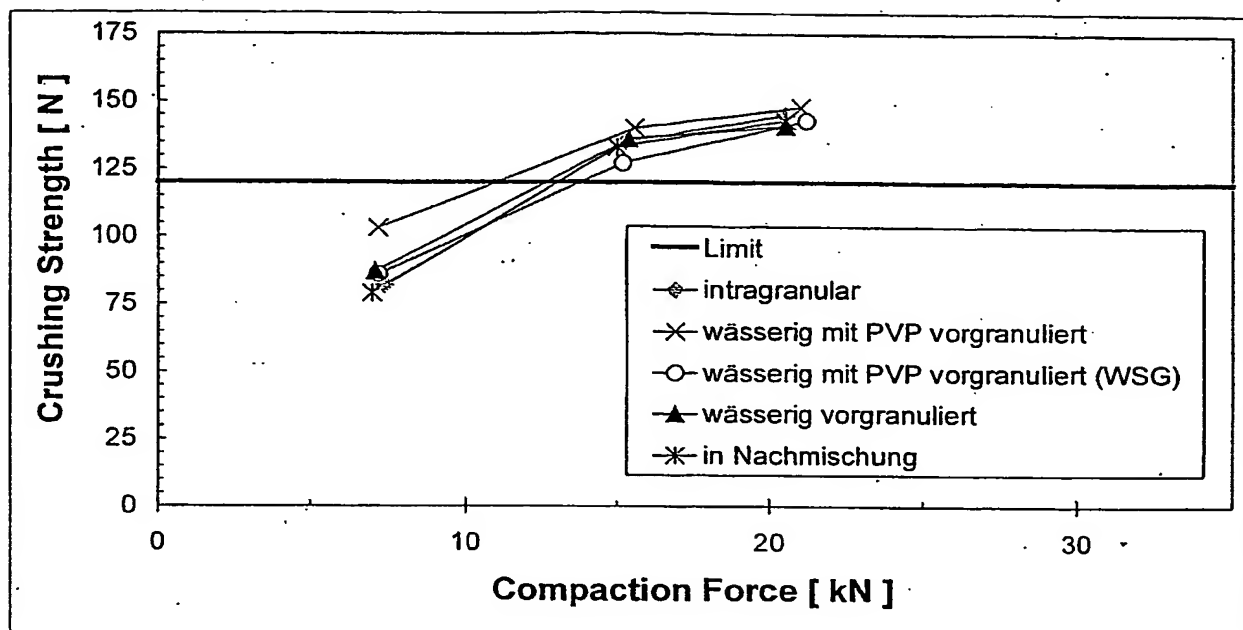


Abbildung 10

Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 102 50 711 A1 (DEGUSSA AG)	1-4
P,X	19 May 2004 (2004-05-19)	
P,X	claims 1,3	1,4
P,Y	page 11, paragraph 53	2,3
P,X	US 2003/229101 A1 (SHERMAN BERNARD CHARLES) 11 December 2003 (2003-12-11)	1-4
P,X	claim 16	1,4
P,Y	page 1, paragraph 16	2,3
X	WO 01/12162 A (EGIS GYOGYSZERGYAR RT; FEKETE, PAL; FELLNER, GYOERGYNE; GORA, LASZLONE) 22 February 2001 (2001-02-22)	1,4
X	page 3, last paragraph	1,4
Y	page 4, paragraph ERSTER	2,3
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2005

Date of mailing of the international search report

05/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heller, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012327

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 345 787 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 13 December 1989 (1989-12-13)	1,4
Y	page 1, paragraph 4-14	2,3
X	US 5 808 076 A (VETTER ET AL) 15 September 1998 (1998-09-15)	1,4
Y	column 1, line 63FF	2,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012327

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10250711	A1	19-05-2004	WO 2004039349 A1	13-05-2004
US 2003229101	A1	11-12-2003	WO 03103674 A1	18-12-2003
WO 0112162	A	22-02-2001	HU 9902725 A2	28-12-2001
			AT 241967 T	15-06-2003
			AU 6716100 A	13-03-2001
			BG 106404 A	30-09-2002
			CZ 20020505 A3	12-06-2002
			DE 60003196 D1	10-07-2003
			DE 60003196 T2	29-04-2004
			EP 1207857 A1	29-05-2002
			HK 1046234 A1	19-03-2004
			HR 20020153 A2	31-12-2003
			WO 0112162 A1	22-02-2001
			PL 352331 A1	11-08-2003
			SK 2132002 A3	06-08-2002
EP 0345787	A	13-12-1989	US 4910023 A	20-03-1990
			AT 82119 T	15-11-1992
			DE 68903431 D1	17-12-1992
			DE 68903431 T2	25-03-1993
			EP 0345787 A2	13-12-1989
			ES 2052813 T3	16-07-1994
			GR 3006923 T3	30-06-1993
			JP 2036130 A	06-02-1990
US 5808076	A	15-09-1998	DE 19633480 A1	26-02-1998
			AT 260657 T	15-03-2004
			AU 3942797 A	06-03-1998
			BR 9711338 A	17-08-1999
			CA 2263584 A1	26-02-1998
			CN 1228023 A ,C	08-09-1999
			DE 59711379 D1	08-04-2004
			DK 920317 T3	05-07-2004
			WO 9807428 A1	26-02-1998
			EP 0920317 A1	09-06-1999
			ES 2213829 T3	01-09-2004
			HK 1022435 A1	19-03-2004
			JP 2000516239 T	05-12-2000
			TW 518226 B	21-01-2003

This Page Blank (uspto)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/495

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 102 50 711 A1 (DEGUSSA AG) 19. Mai 2004 (2004-05-19)	1-4
P,X	Ansprüche 1,3	1,4
P,Y	Seite 11, Absatz 53	2,3
P,X	US 2003/229101 A1 (SHERMAN BERNARD CHARLES) 11. Dezember 2003 (2003-12-11)	1-4
P,X	Anspruch 16	1,4
P,Y	Seite 1, Absatz 16	2,3
X	WO 01/12162 A (EGIS GYOGYSZERGYAR RT; FEKETE, PAL; FELLNER, GYOERGYNE; GORA, LASZLONE) 22. Februar 2001 (2001-02-22)	1,4
X	Seite 3, letzter Absatz	1,4
Y	Seite 4, Absatz ERSTER	2,3
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. März 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/04/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heller, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 345 787 A (WARNER-LAMBERT COMPANY)	1,4
Y	13. Dezember 1989 (1989-12-13)	2,3
	Seite 1, Absatz 4-14	
X	US 5 808 076 A (VETTER ET AL)	1,4
Y	15. September 1998 (1998-09-15)	2,3
	Spalte 1, Zeile 63FF	

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012327

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10250711	A1	19-05-2004	WO	2004039349 A1	13-05-2004
US 2003229101	A1	11-12-2003	WO	03103674 A1	18-12-2003
WO 0112162	A	22-02-2001	HU	9902725 A2	28-12-2001
			AT	241967 T	15-06-2003
			AU	6716100 A	13-03-2001
			BG	106404 A	30-09-2002
			CZ	20020505 A3	12-06-2002
			DE	60003196 D1	10-07-2003
			DE	60003196 T2	29-04-2004
			EP	1207857 A1	29-05-2002
			HK	1046234 A1	19-03-2004
			HR	20020153 A2	31-12-2003
			WO	0112162 A1	22-02-2001
			PL	352331 A1	11-08-2003
			SK	2132002 A3	06-08-2002
EP 0345787	A	13-12-1989	US	4910023 A	20-03-1990
			AT	82119 T	15-11-1992
			DE	68903431 D1	17-12-1992
			DE	68903431 T2	25-03-1993
			EP	0345787 A2	13-12-1989
			ES	2052813 T3	16-07-1994
			GR	3006923 T3	30-06-1993
			JP	2036130 A	06-02-1990
US 5808076	A	15-09-1998	DE	19633480 A1	26-02-1998
			AT	260657 T	15-03-2004
			AU	3942797 A	06-03-1998
			BR	9711338 A	17-08-1999
			CA	2263584 A1	26-02-1998
			CN	1228023 A ,C	08-09-1999
			DE	59711379 D1	08-04-2004
			DK	920317 T3	05-07-2004
			WO	9807428 A1	26-02-1998
			EP	0920317 A1	09-06-1999
			ES	2213829 T3	01-09-2004
			HK	1022435 A1	19-03-2004
			JP	2000516239 T	05-12-2000
			TW	518226 B	21-01-2003

This Page Blank (uspto)